

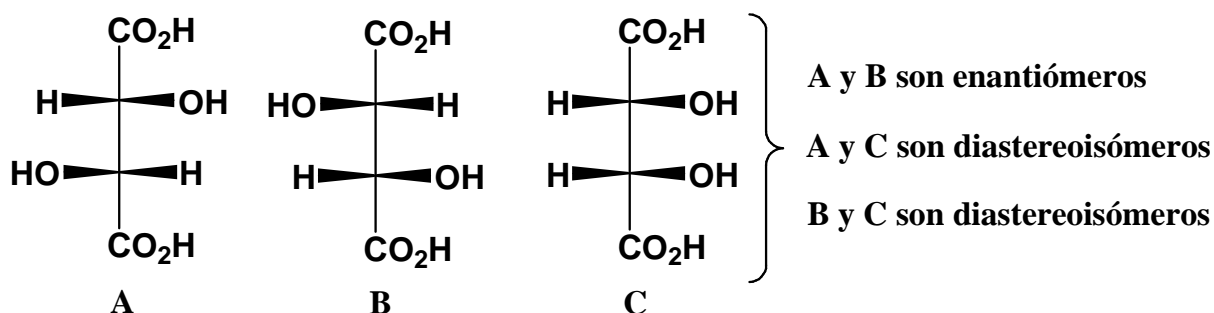
Tema 2 Principios estereoquímicos.

2.1 QUIRALIDAD Y ELEMENTOS DE SIMETRÍA.

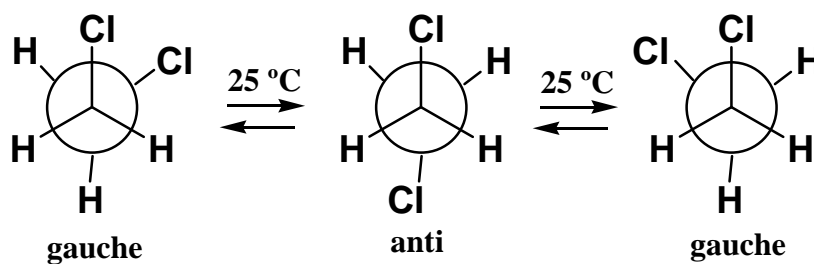
Cuatro aspectos generales definen la estructura de la molécula:

1. Composición. Clase y número de átomos que dan lugar a la molécula.
2. Conectividad. Forma en que los átomos se enlazan entre sí.
3. Configuración. Los “isómeros configuracionales” pueden ser enantiómeros o diastereoisómeros (ambos presentan igual composición y conectividad).
 - Enantiómeros. Son estereoisómeros que son imágenes especulares uno del otro.
 - Diastereoisómeros. Son estereoisómeros que no son enantiómeros.

Ejemplo: ácido tartárico.



4. Conformación. Orientación en el espacio de los átomos de una molécula, como resultado de rotaciones alrededor de enlaces sencillos.



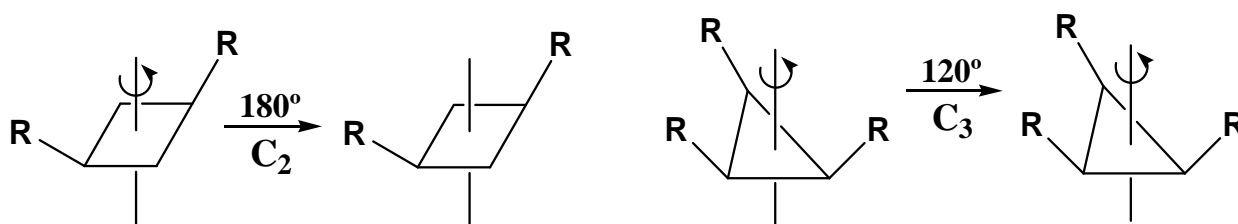
En resumen: Las moléculas que tienen la misma fórmula molecular y la misma secuencia de átomos enlazados covalentemente, pero distinta orientación en el espacio se llaman “estereoisómeros”, los cuales podemos dividir en dos clases:

- Interconvertibles a temperatura ambiente, por rotación entorno a enlaces sencillos, se llamarían “estereoisómeros conformacionales”.
- Los que se interconvierten con dificultad a temperatura ambiente, por rotación entorno a enlaces sencillos, y por tanto pueden aislarse “estereoisómeros configuracionales”.

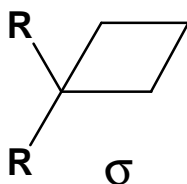
La quiralidad es una propiedad geométrica. Un objeto es quiral si no es superponible con su imagen especular. Y “aquiral” cuando el objeto y su imagen son superponibles.

Los elementos de simetría de interés en estereoquímica son:

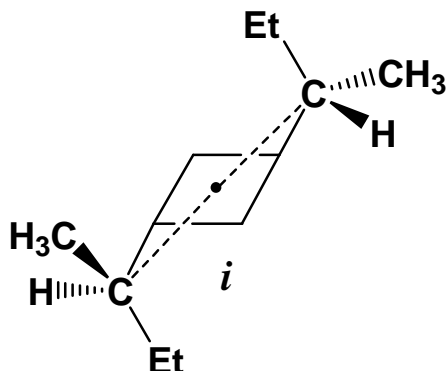
- a) Eje de simetría. Cuando la operación de un eje C_n ($n = 360^\circ / \text{grados de rotación}$) permite obtener una estructura indistinguible con la original.



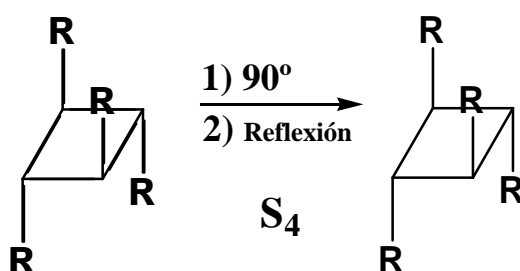
- b) Plano de reflexión (σ). Plano que divide a la molécula en dos mitades idénticas.



- c) Centro de simetría (*i*). Es un punto formal en el centro de la molécula, desde el cual cada átomo presente encuentra su equivalente que se encuentra a igual longitud de *i*.



- d) Eje de rotación-reflexión (S_n). Presente en aquellas moléculas que pueden ser rotadas en torno a un eje (en un ángulo de $360^\circ/n$) y entonces reflejada a través de un plano perpendicular al eje, dando lugar a una estructura idéntica a la original.

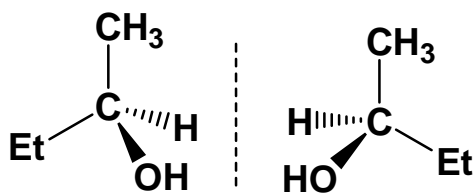


Una molécula es aquiral si contiene alguno de los elementos de simetría: S_n , i , σ . Una molécula quiral no debe poseer tales elementos de simetría.

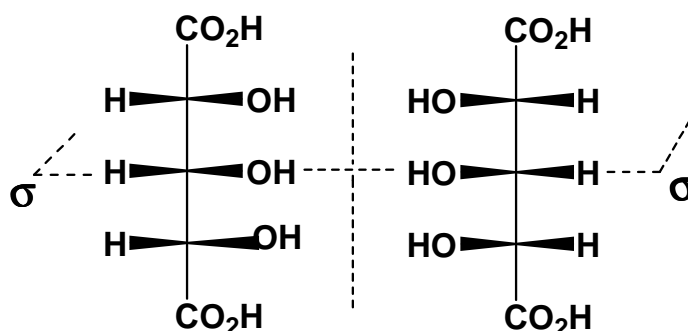
2.2 RELACIONES ENANTIOMÉRICAS.

Las moléculas que existen como imágenes especulares, no son superponibles, y se denominan enantiómeros, y son compuestos quirales.

Las moléculas que contienen un único centro asimétrico son siempre quirales.

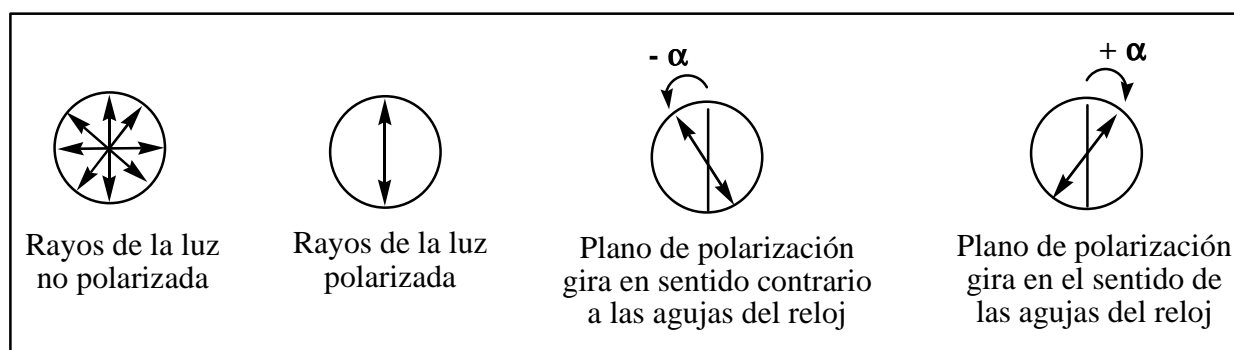


Las moléculas con más de un centro asimétrico no son siempre quirales.



a. Pureza óptica.

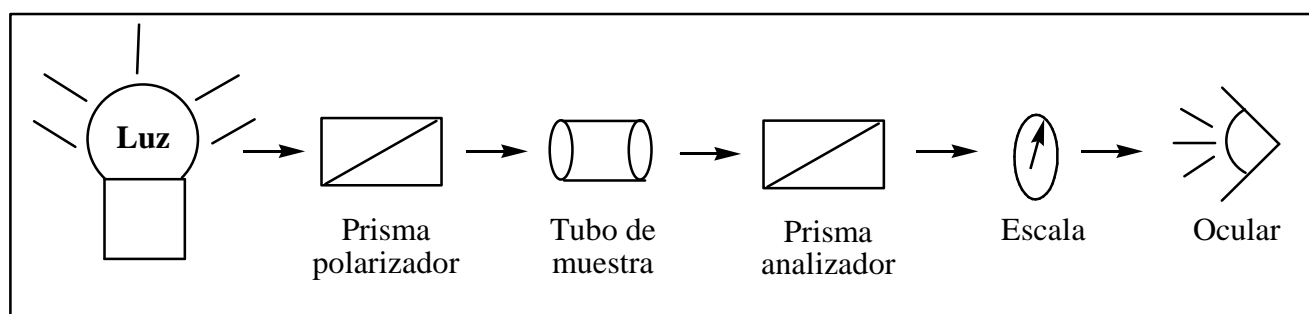
La luz normal esta formada por un gran número de ondas orientadas al azar. Sin embargo, ciertas sustancias cristalinas presentan la característica de dejar pasar la luz en un único plano, diciéndose que la luz esta polarizada en un plano.



Cuando la luz polarizada interacciona, con las moléculas “aquirales” no hay cambios en la dirección del plano de polarización. Pero cuando las moléculas son “quirales” se observa una variación en la dirección, del campo de la luz polarizada. Puede darse una rotación en sentido

contrario a las agujas del reloj, lo que indica que la sustancia es levógira o levorrotatoria, y se designará como “-“ o “l”. Si el giro ocurre en el sentido de las agujas del reloj indica que la sustancia es dextrógira o dextrorrotatoria, y se designará como “+” o “d”.

El polarímetro es un instrumento que presenta una fuente de luz y dos prismas, uno produce la luz polarizada y otro detecta las rotaciones en el plano de polarización, para lo cual se coloca la sustancia a investigar en un tubo entre ambos prismas. Lo que se mide es el ángulo de giro del plano de polarización (α = rotación óptica observada).



Para poseer una magnitud medible y que sea igual en todos los sitios, esta la rotación específica.

La rotación específica depende de:

- Sustancia (concentración).
- Longitud de la luz polarizada (λ).
- Temperatura y disolvente.
- Longitud del tubo.

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha}{l \times c}$$

- ✓ T= temperatura en grados centígrados.
- ✓ D= longitud de onda (λ) (línea D del sodio).
- ✓ α = ángulo de rotación observado.
- ✓ c= concentración en gr/mL.
- ✓ l= longitud del tubo de muestra en decímetros.

Si una mezcla, presenta uno de los dos enantiómeros en mayor proporción que el otro, se observará una cierta rotación óptica correspondiente al porcentaje de la especie en exceso. Se llama “exceso enantiomérico” al porcentaje de enantiómero en exceso con respecto al otro.

$$\mathbf{e.e. = / \%R - \%S /}$$

Valor absoluto

Otra forma de medir el “e.e.” es:

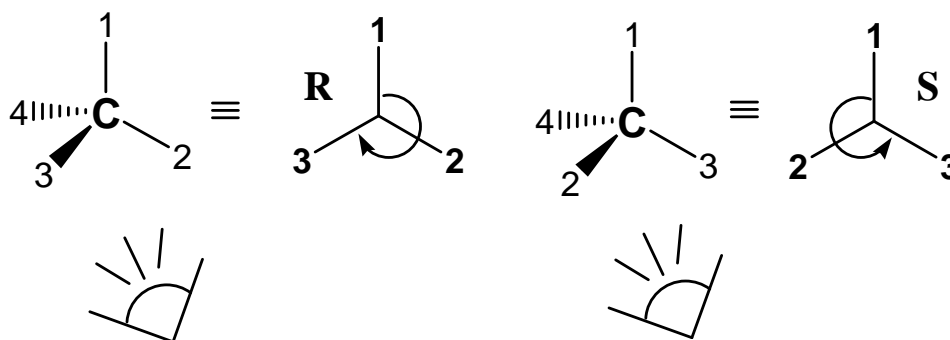
$$\%e.e. = \frac{\text{rotación específica de la mezcla}}{\text{rotación específica del enantiómero}} \times 100$$

b. **Determinación de la configuración absoluta.**

La disposición de los sustituyentes en torno al estereocentro o centro quiral se llama “configuración absoluta” de un compuesto.

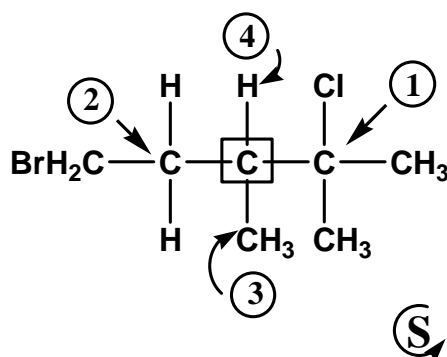
Se ha desarrollado un sistema general de designar la configuración absoluta basada en las Reglas de prioridad de “Cahn-Ingold-Prelog”.

- La configuración de un estereocentro se designa como R (rectus, diestra, derecha), cuando al establecer un orden de prioridad a los sustituyentes del entorno, e ir del de mayor prioridad al de menor, lo hacemos en el sentido de las agujas del reloj.
- La configuración se designa como S, si al ir del sustituyente de mayor prioridad al de menor, lo hacemos en sentido inverso a las agujas del reloj (sinister, siniestra, izquierda).

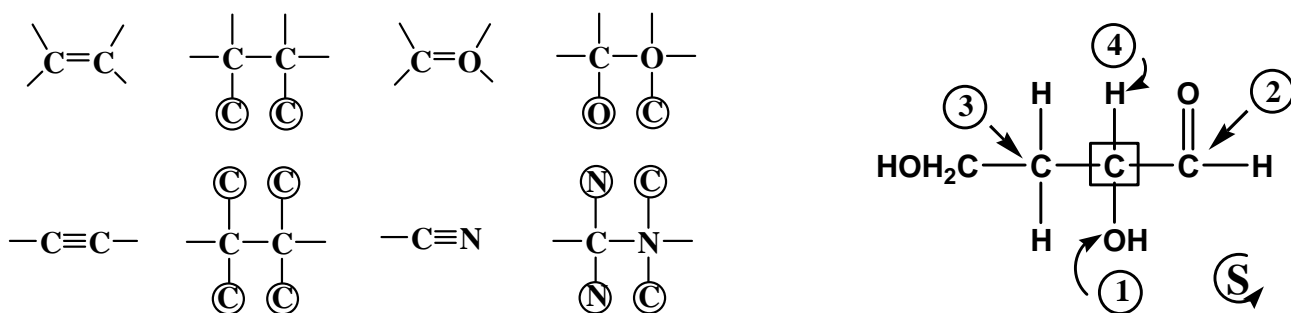


c. Reglas de asignación de prioridad de los sustituyentes.

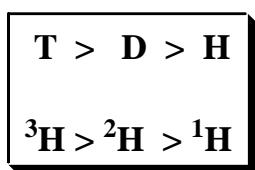
- 1) El átomo(s) directamente unido al estereocentro con mayor número atómico se le asigna la mayor prioridad. Ejemplo: $I > Br > Cl > S > P > Si > F > O > N > C > H$
- 2) En el caso de más de un sustituyente con el mismo número atómico directamente unido al estereocentro, pasaran a revisarse los átomos siguientes en cada cadena hasta que se encuentra una diferencia.



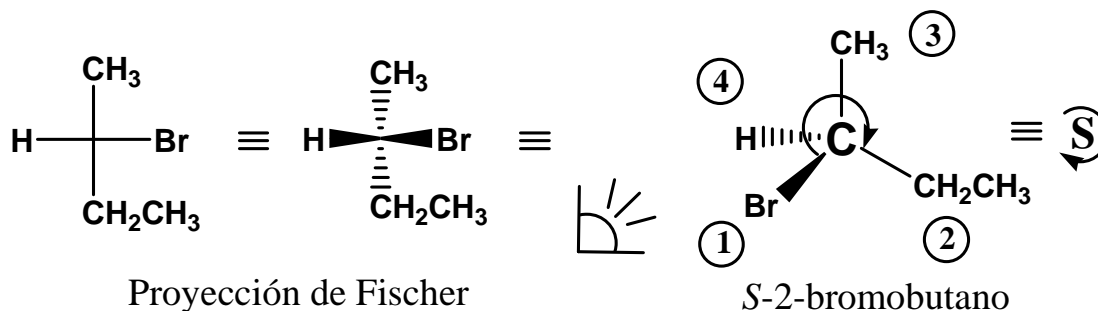
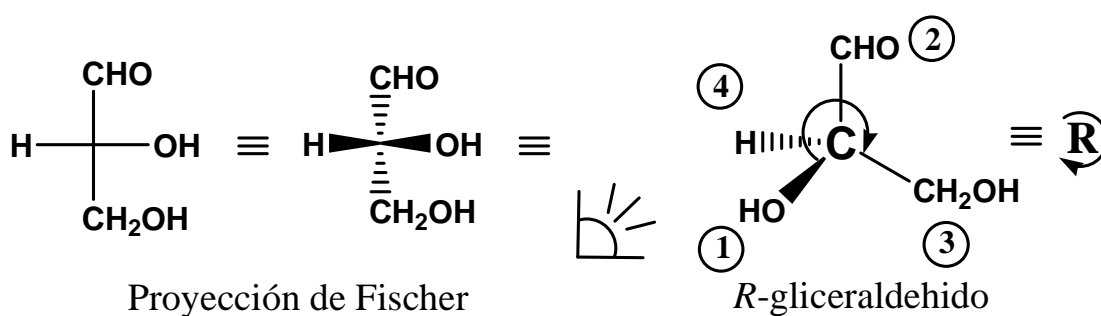
- 3) Dobles y triples enlaces se cuentan como dos o tres enlaces sencillos para cada uno de los átomos implicados.



4) En presencia de isótopos, el de mayor masa atómica tiene prioridad:

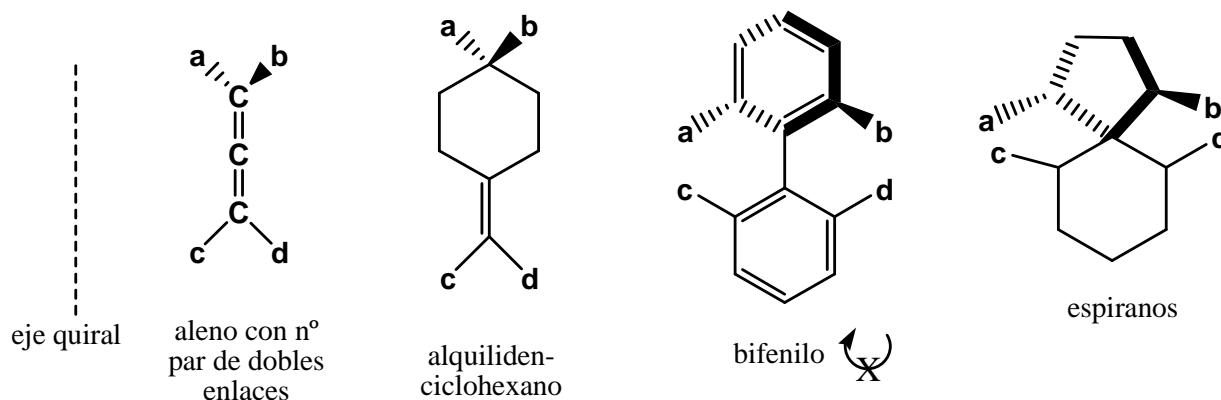


5) Una vez asignado el orden de preferencia, la molécula se orienta con el sustituyente de prioridad inferior lo más alejado posible, del observador, y se mira como están dispuestos los otros grupos.

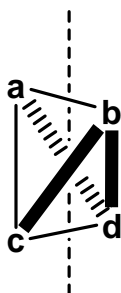


d. Relaciones enantioméricas.

Muchas moléculas quirales, no poseen centros quirales o estereocentros, deben poseer ejes o planos quirales y se dicen que son disimétricas respecto a estos.

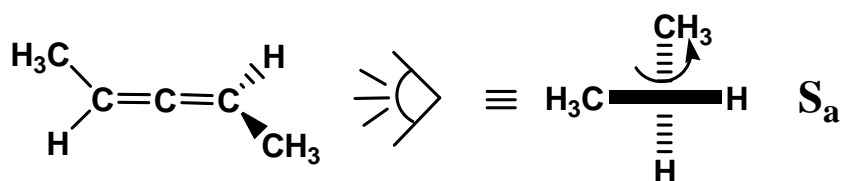
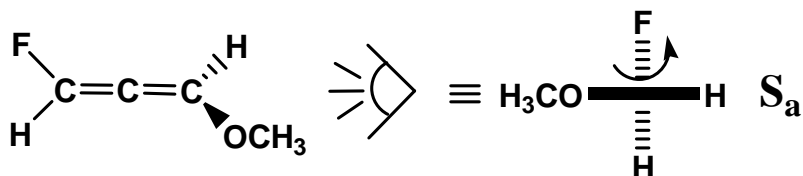
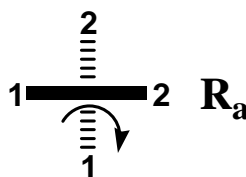
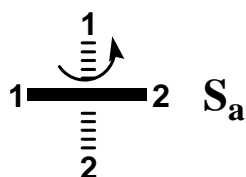


La configuración absoluta de estas moléculas se especifica de acuerdo a las reglas de Cahn-Ingold-Prelog modificadas.



La asignación de la prioridad para los cuatro sustituyentes de este tetrahedro alargado permite establecer el sentido R o S, al cual añadiremos como subíndice la letra “a” (para indicar la presencia de ejes de quiralidad: “Ra” y “Sa”).

Cuando dos sustituyentes de cada extremo del eje son iguales, podemos modificar la regla: “Los sustituyentes más próximos al observador son prioritarios frente a los más alejados”. Ejemplo:



Otras moléculas poseen planos de quiralidad, y en este caso se las denomina: “Rp” o “Sp”.

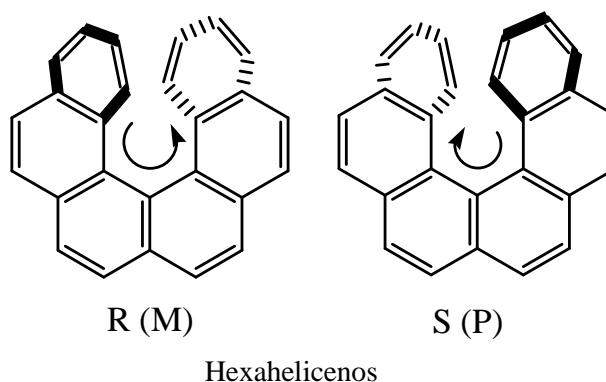
- 1) Debe identificarse el plano de quiralidad.

2) Hay que seleccionar una de las dos caras del plano, cerca del punto “P”, desde donde se coloca el observador para determinar el sentido de la quiralidad.

3) Al pasar del punto “P” al primer átomo en el plano de quiralidad, a este le asignamos la prioridad más alta. La segunda prioridad al átomo directamente unido a él y la tercera prioridad se asigna de la misma manera. Ejemplo:

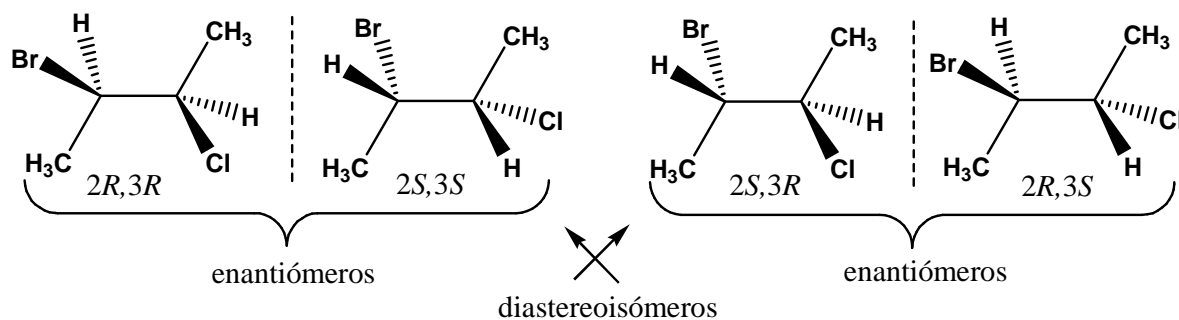


Helicidad: Caso especial de quiralidad, en el cual las moléculas de similar hélices enroscada o escalera en espiral, forman espirales a derecha o izquierda. Dependiendo si la hélice desde el punto más próximo al observador se enrolla a derecha (R ó M) o a izquierda (S o P), le daremos una u otra asignación (M o P).

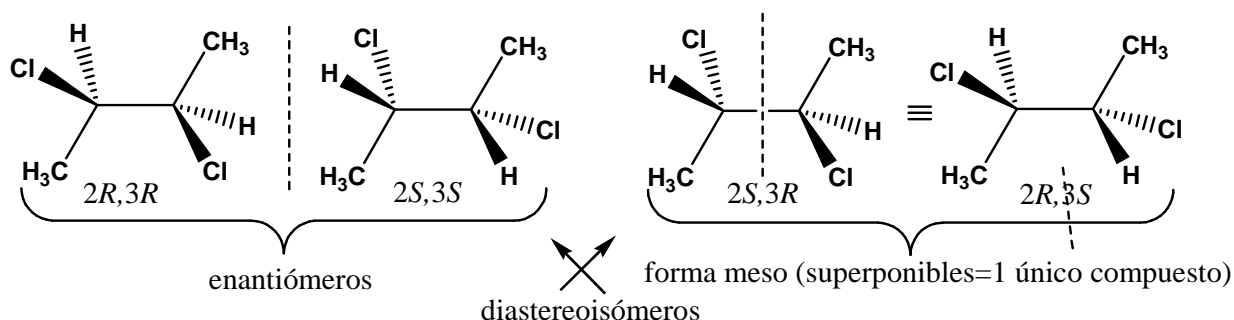


2.3 RELACIONES DIASTEREOISOMÉRICAS.

Se pueden calcular según la fórmula “ 2^n ” donde n = número de centros quirales presentes.



Los enantiómeros tienen configuración opuesta en cada uno de los centros quirales, los diastereoisómeros tienen la misma configuración en uno de los estereocentros, y en el otro la opuesta. Los diastereoisómeros pueden separarse o purificarse por métodos normales. Si contienen dos estereocentros con los sustituyentes idénticos, estamos ante formas meso.



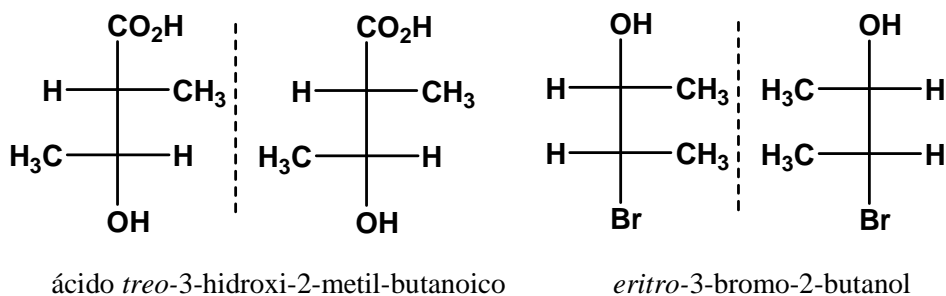
2.4 TERMINOS QUE DESCRIBEN LA CONFIGURACIÓN RELATIVA.

a. Erythro / Threo

Se aplican a sistemas que contienen dos carbonos estereogénicos, cuando dos de los grupos son iguales, y el tercero diferente.

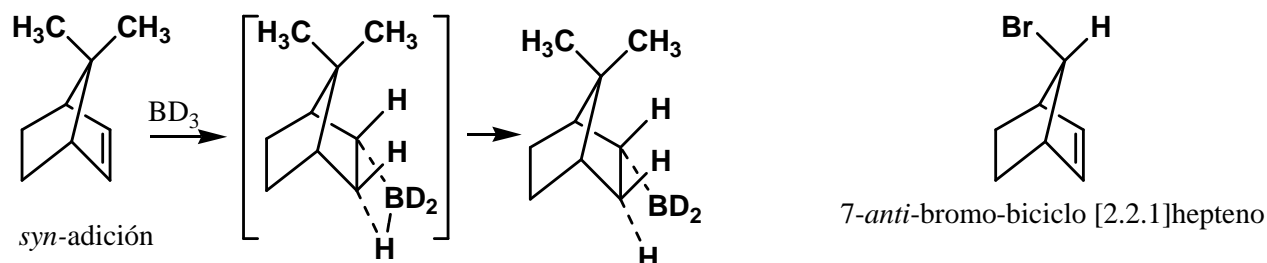
Erythro= Cuando los grupos iguales están al mismo lado.

Threo= Cuando los grupos están a distinto lado.

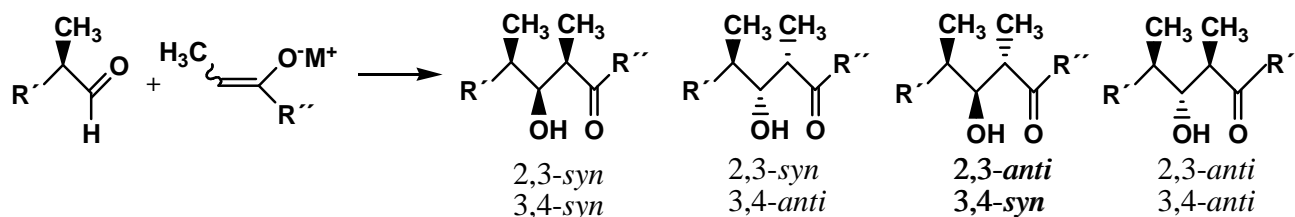


b. Syn / Anti

Los descriptores estereoquímicos “syn y “anti” especifican que los ligandos en una molécula, o los reactivos en su aproximación al sustrato están orientados en el mismo lado (syn) o en lados opuestos (anti) del plano o elemento de referencia de la molécula.



La estereoquímica en las reacciones aldólicas también se expresa:



2.5 RESOLUCIÓN DE ENANTIÓMEROS.

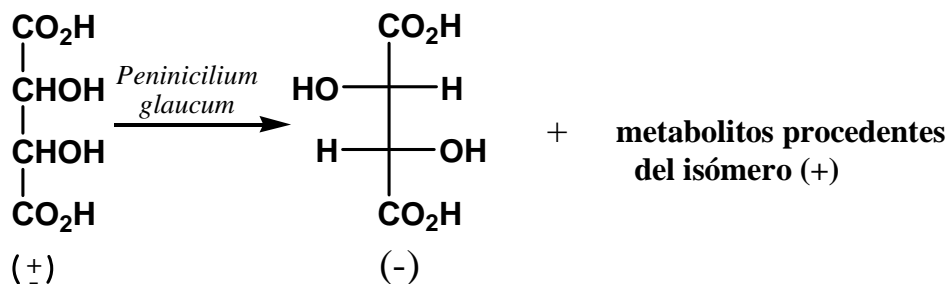
Existen tres vías de resolución, cada una requiere la aplicación de un agente quiral externo.

1. Separación normal de cristales enantioméricos.

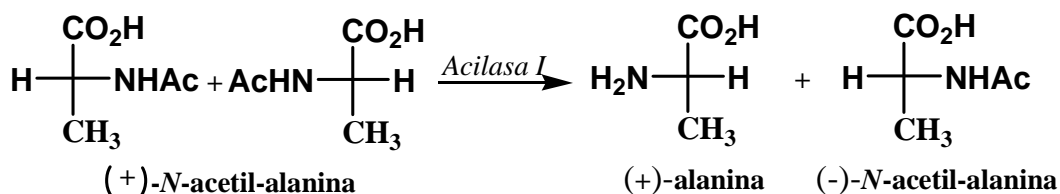
Pasteur llevó a cabo la primera resolución del (+) y (-) tartrato sódico y amónico cristalino en 1848.

2. Separación enzimática.

La resolución de compuestos ópticamente activos puede lograrse por la participación de organismos vivos o mediante catalizadores aislados de tales organismos (enzimas).



Otro ejemplo, sería la resolución cinética bioquímica, que depende de que la velocidad de la reacción de hidrólisis de cada enantiómero con la enzima es diferente.



3. Resolución vía la separación de diastereoisómeros.

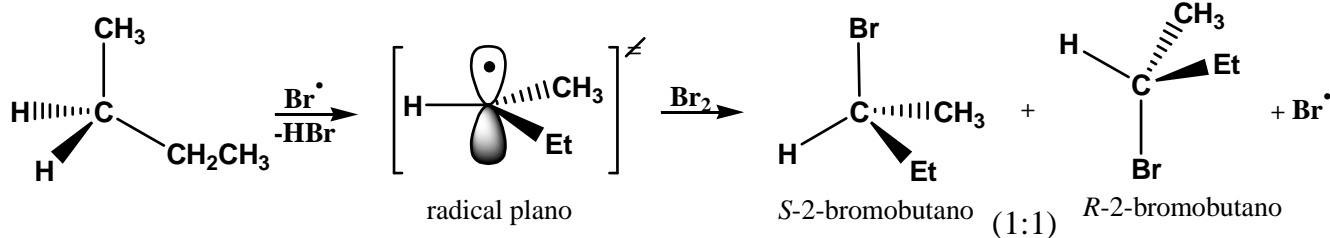
El camino generalmente más usado, es convertirlos en compuestos que sean diastereoisómeros, que tienen propiedades físicas diferentes, y por tanto, pueden separarse. Este método envuelve un procedimiento químico.

El auxiliar quiral debe cumplir los siguientes requisitos:

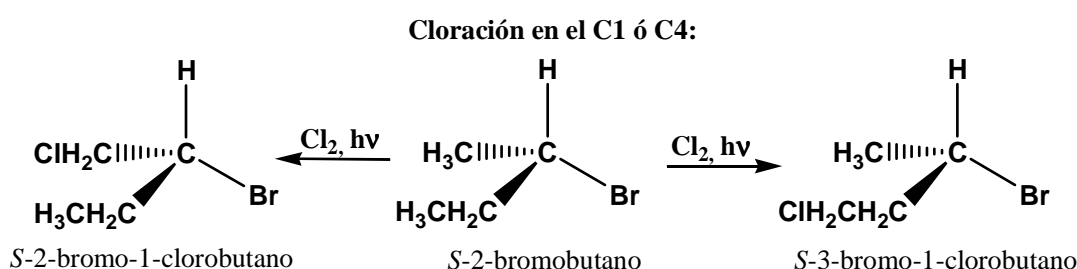
- Debe reaccionar fácilmente, y con buenos rendimientos con el sustrato a resolver.
- Los productos diastereoisoméricos deben ser cristalinos, y con una notable diferencia de solubilidad.
- Debe ser el auxiliar quiral barato y accesible; o al menos recuperable con buen rendimiento cuando finaliza la resolución.

2.6 ESTEREOQUÍMICA DINÁMICA.

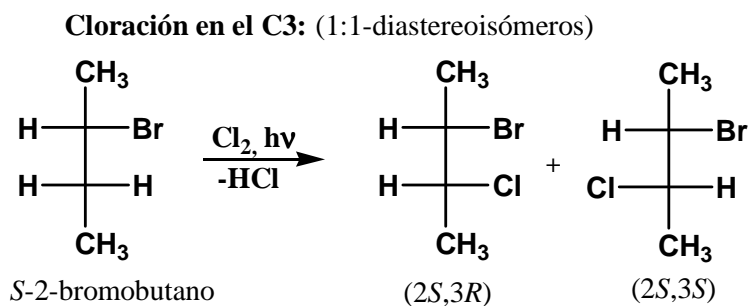
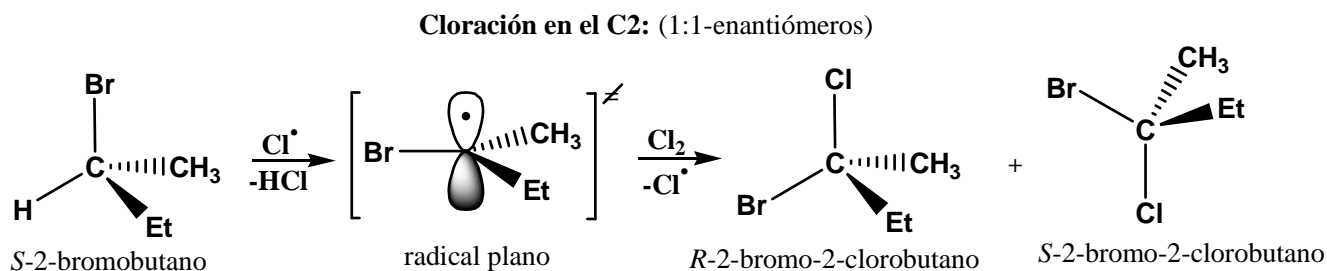
Una reacción química puede introducir quiralidad en una molécula aquiral, ejemplo: bromación del butano, lo cual implica 2-bromobutano (d,l).



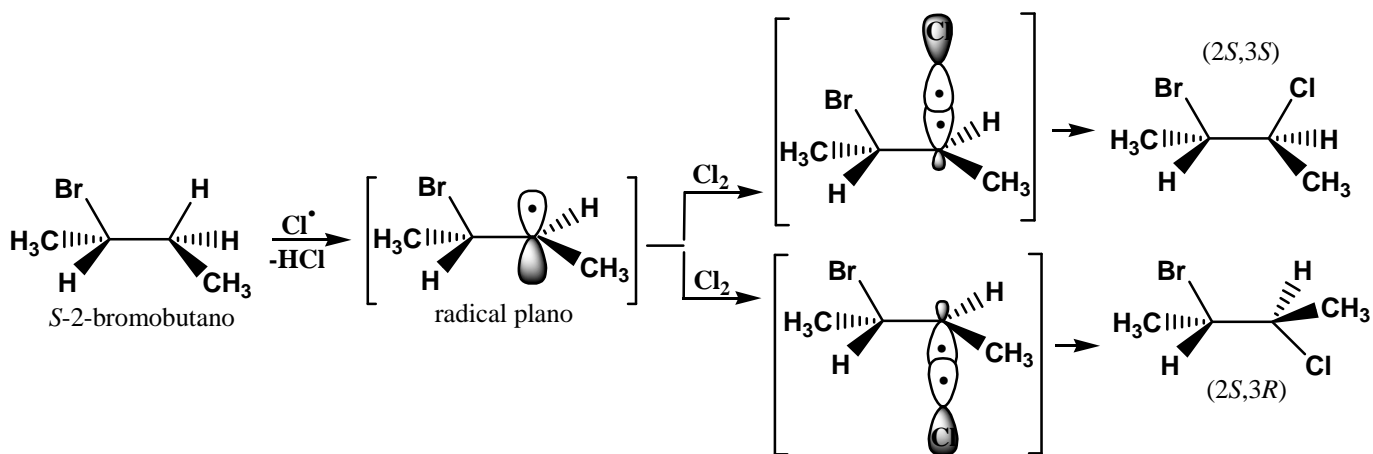
De forma general, la formación de compuestos quirales, a partir de reactivos aquirales produce racematos. Hay que tener en cuenta que se pueden obtener productos ópticamente activos de productos de partida ópticamente inactivos, si se usa algún reactivo ópticamente activo.



Si la reacción ocurre sobre el centro quiral, como se forma un intermedio plano, en el cual el reactivo puede atacar una u otra cara sin preferencias se formará un racemato.

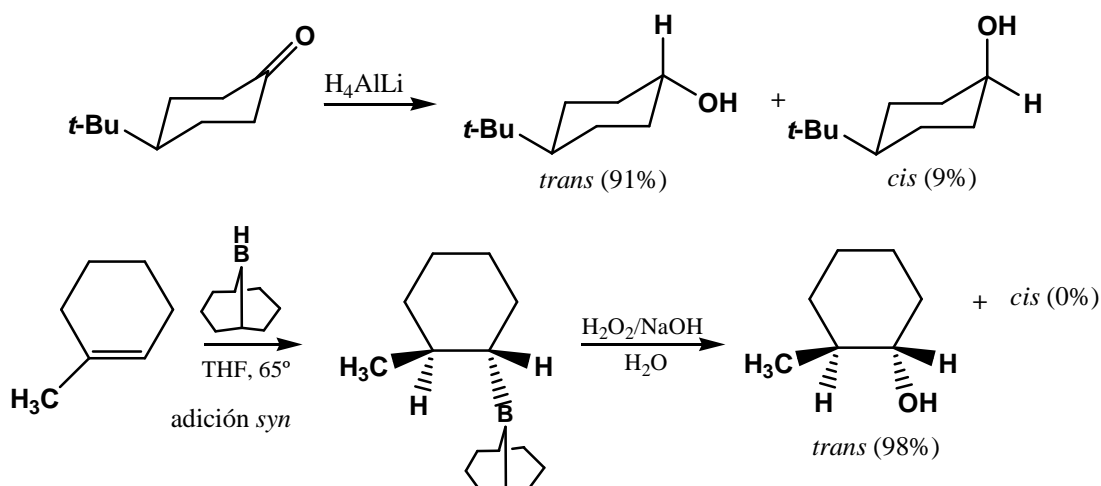


Los diastereoisómeros se producen en distinta cantidad ya que proceden de distintos radicales intermedios, según que hidrógeno se abstraiga.

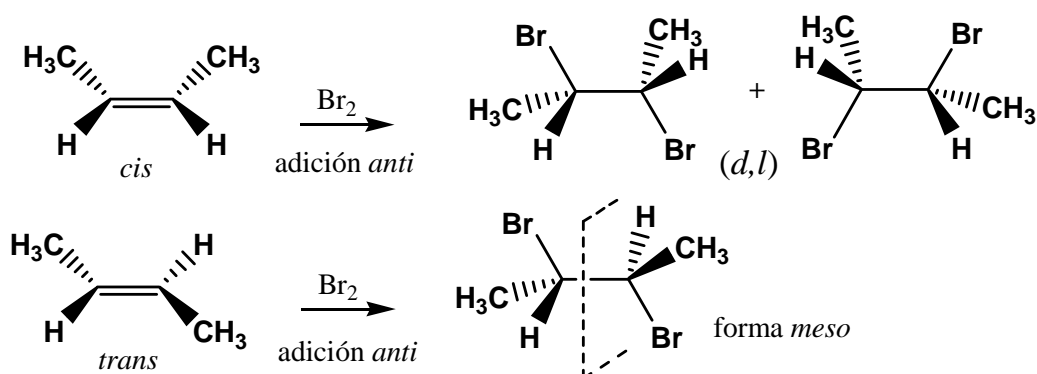


2.7 REACCIONES ESTEREOESPECÍFICAS Y ESTEREOSELECTIVAS.

Un gran número de reacciones orgánicas ocurren mediante un camino en el que se forma exclusiva o predominantemente uno solo de los estereoisómeros posibles, estas reacciones se llaman estereoselectivas.



Ejemplo: la adición de halógenos a alquenos.



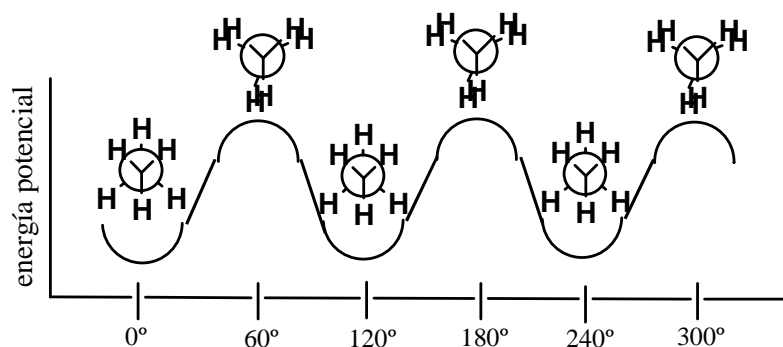
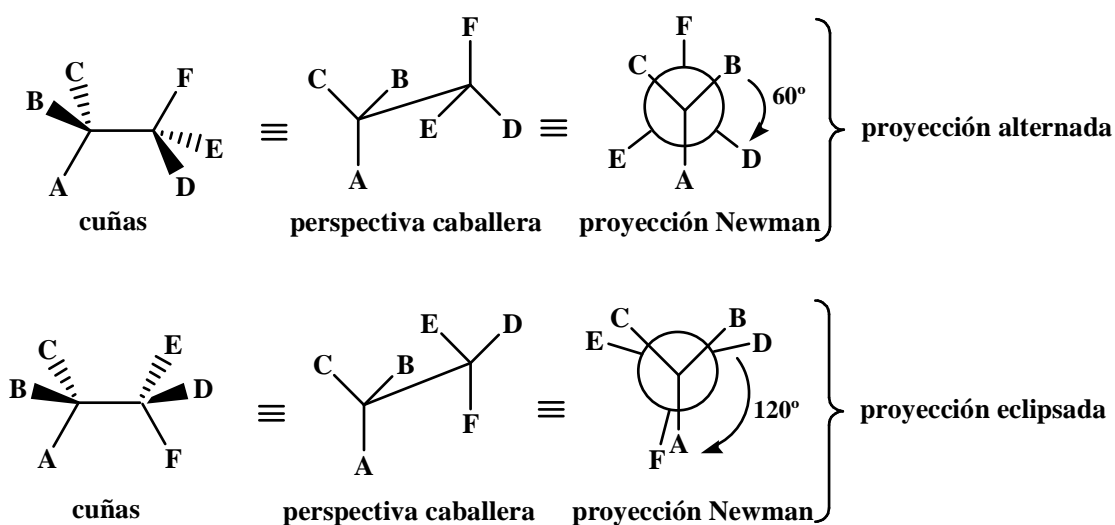
Las reacciones estereoespecíficas son necesariamente estereoselectivas, pero viceversa no ocurre. Si el producto de partida no presenta estereoisómeros, la reacción no puede ser estereoespecífica, en todo caso si el producto de llegada presenta estereoisómeros y da uno solo, es estereoselectiva.

2.8 CONFORMACIONES DE MOLÉCULAS ACÍCLICAS Y CÍCLICAS.

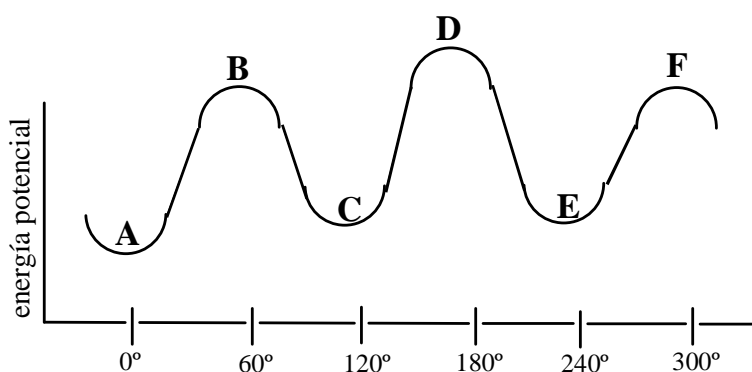
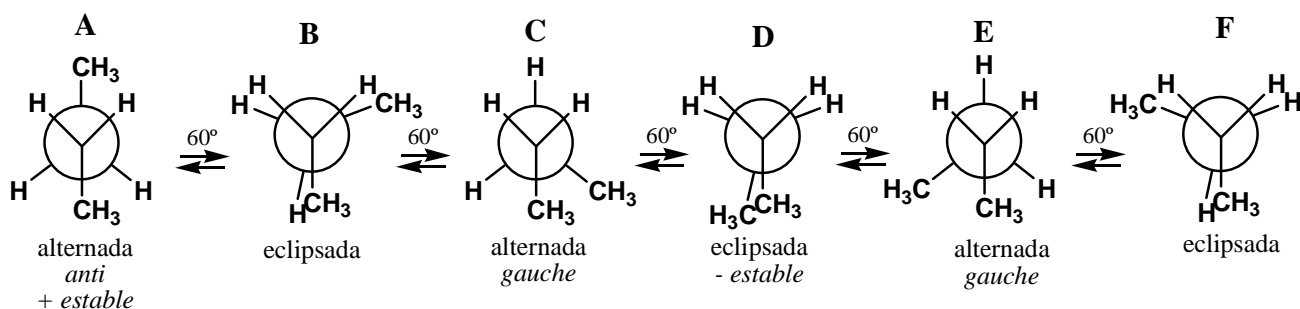
2.8.1 Conformaciones de moléculas acíclicas.

Existen diversos métodos gráficos para representar las moléculas tridimensionales en dos dimensiones.

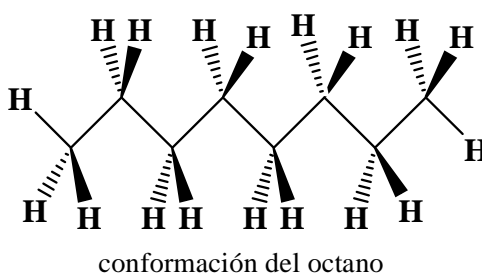
- La representación más común es la fórmula de cuñas.
- Otra forma sería fórmula en perspectiva caballera.
- Proyección de Newman.



- En el caso del butano, la gráfica sería distinta, puesto que existen diferentes tipos de conformaciones alternadas y diferentes eclipsadas.

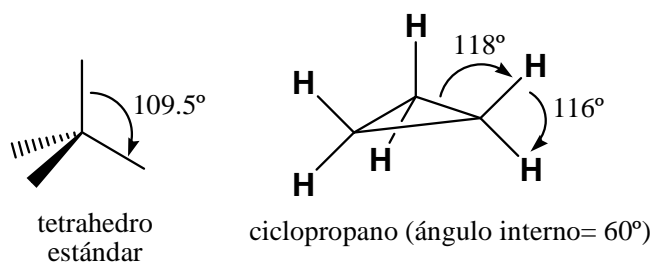


- Para alcanos más largos, la conformación más estable es la alternada, con los grupos voluminosos en anti, de ahí que las cadenas hidrocarbonadas se escriban en zig-zag.

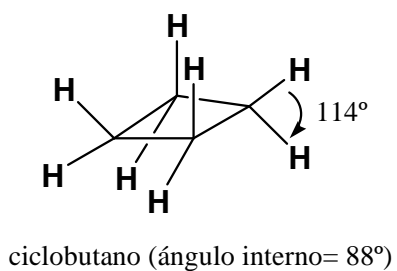


2.8.2 Conformaciones de moléculas cíclicas.

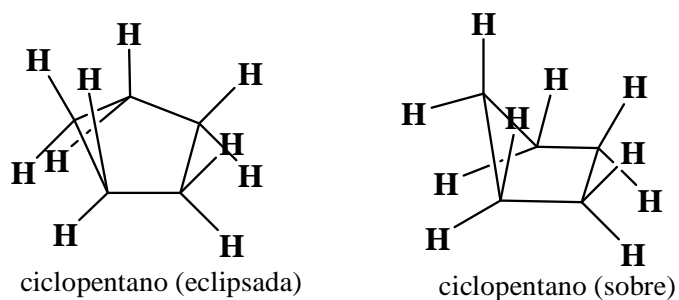
- El ciclopropano C_3H_6 , tiene todos sus enlaces eclipsados, y los tres átomos de carbono metidos en un plano.



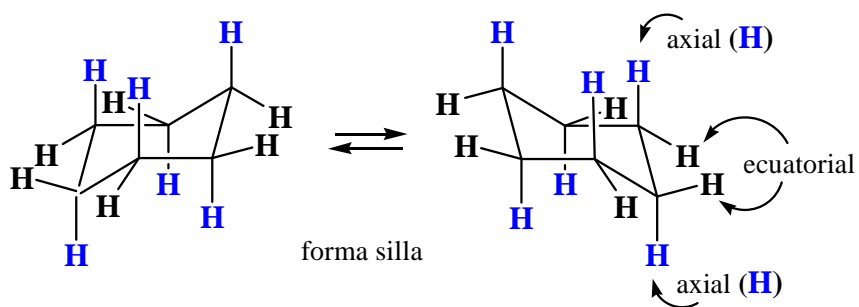
En el ciclobutano, C₄H₈.



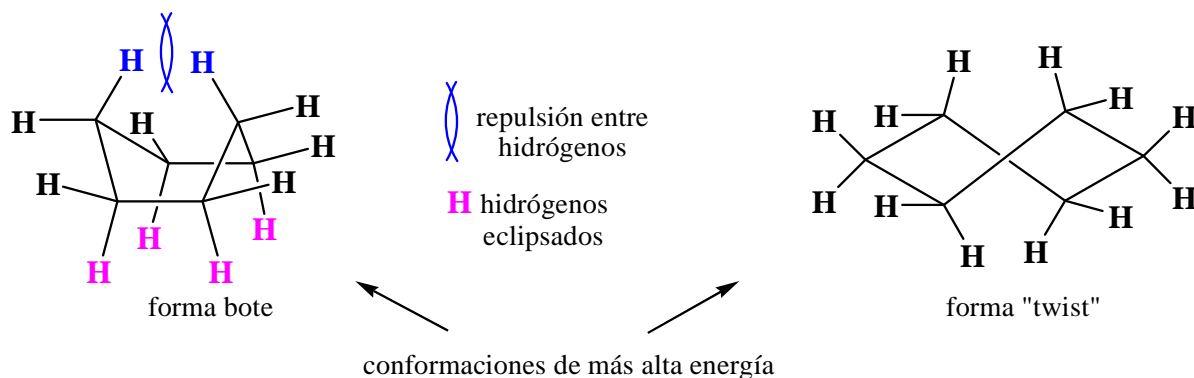
- En el ciclopentano, los ángulos de enlace son similares a los tetraédricos.



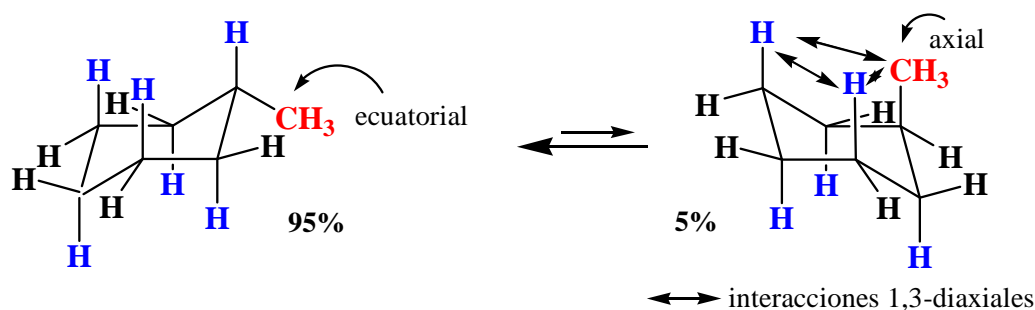
- En el ciclohexano, C₆H₁₂.



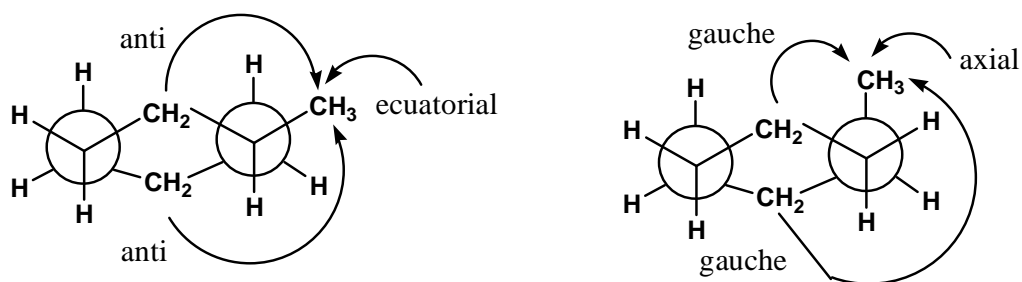
Las otras formas de energía más elevada son la bote y twist (o bote torcido).



Si existen sustituyentes sobre el ciclohexano indica que las dos conformaciones sillas no son equivalentes.



Cuanto mayor el sustituyente indica mayor las interacciones 1,3-diaxiales lo que implica menor probabilidad de que exista en la disposición axial.

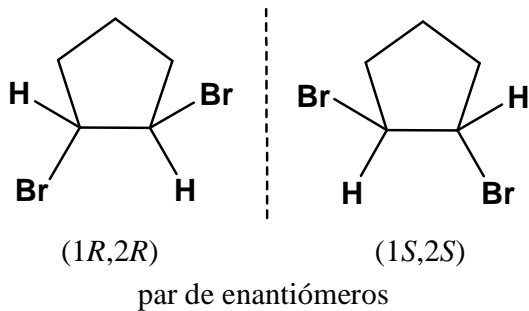


2.9 EFECTOS CONFORMACIONALES Y REACTIVIDAD

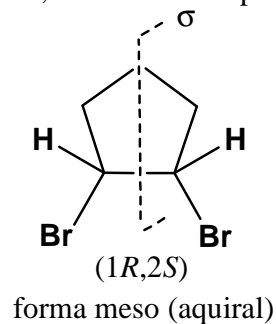
Los compuestos cíclicos disustituídos presentan estereoisomería debido a cierta rigidez en los anillos y a la falta de libre rotación alrededor de los enlaces C-C.

- Así el 1,2-dibromo-ciclohexano.

trans-1,2-dibromociclopentano

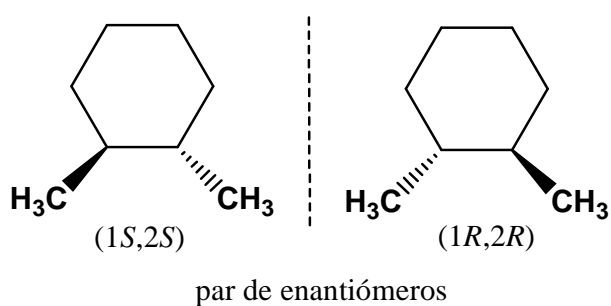


cis-1,2-dibromociclopentano



- Así el 1,2-dimetilciclohexano

trans-1,2-dimetilciclohexano



cis-1,2-dimetilciclohexano

